



NMDA Receptor Dependent Functions of Hippocampal Networks in Spatial Navigation and Memory Formation

H. de Oliveira Cabral

Samenvatting in het Nederlands

NMDA-receptor afhankelijke functies van hippocampale netwerken in ruimtelijke navigatie en geheugenvorming

Ruimtelijke navigatie is een essentieel onderdeel van ons dagelijks leven. Efficiënte navigatie is voor de meeste dieren essentieel voor het vinden van voedsel of onderdak, jagen of het voorkomen dat het dier ten prooi valt. Voor mensen is ruimtelijke navigatie essentieel voor het uitvoeren van onze dagelijkse taken, zoals het naar de supermarkt gaan, terug naar huis gaan, naar het werk gaan, of de auto in de parkeergarage vinden.

Er zijn grofweg twee typen informatiestromen die we gebruiken om te navigeren in een omgeving. Ten eerste, de structuur van de omgeving, met al haar sensorische eigenschappen. Ten tweede, het gevoel van beweging en richting dat gegeven wordt door ons path-integration system (het vermogen om te navigeren door gebruik te maken van de richting van het hoofd en berekening van afgelegde afstand, gebruikmakend van vestibulaire informatie en informatie over de stand van de spieren), waardoor dieren (sommige meer efficiënt dan andere) in staat zijn om hun weg te vinden in het donker. De combinatie van deze twee informatiestromen maakt navigatie efficiënt. Buiten deze vorm van navigatie, genaamd place-based navigation, kan gedrag ook gestuurd worden door het onthouden van een sequentie van bewegingen. In plaats van het in de gaten houden van bewegingen door je positie ten opzichte van de omgeving bij te houden, is deze strategie gebaseerd op acties die ondernomen worden bij specifieke gebeurtenissen: Bijvoorbeeld vanuit de slaapkamer naar het toilet gaan in het midden van de nacht met je ogen dicht; je kunt de weg vinden door links af te slaan bij de uitgang van je kamer, de gang op te

lopen, naar rechts te gaan en een tweede deur naar links te nemen. Dit type navigatie noemen we sequence-based navigation. De hippocampus is een hersenstructuur die kritiek betrokken is bij hogere orde processen, zoals het vormen van herinneringen, het ophalen van herinneringen, en ruimtelijke navigatie. Met name het CA1 veld van de hippocampus, dat de uitgangssignalen van de hippocampus genereert, is een punt van convergentie van meerdere informatiestromen, zoals emoties (amygdala), beweging en beloning (striatum), ruimtelijke informatie (enthorinale cortex) en geheugensporen. De integratie van deze informatiestromen vormt de basis voor het vormen van een unieke ruimtelijke representatie (een 'cognitive kaart') van een specifieke omgeving.

In deze studie hebben we een analyse gemaakt van activiteitspatronen in CA1 gedurende place- en sequence-based navigation. Muizen konden gebruik maken van een van deze twee strategieën. Het gebruik van deze strategieën werd niet opgelegd door de regels van de taak en kon geïdentificeerd worden in speciale trials (een gedragstaak wordt onderverdeeld in zogenaamde trials met een begin en een einde die een aantal keren herhaald worden) waarin het vertrekpunt was veranderd. Als de muis nu naar dezelfde plaats rende als voorheen liet dat zien dat de muis een place-based navigation strategie gebruikte, aangezien de locatie van de beloning ten opzichte van de omgeving bekend was. Echter, als de muis dezelfde sequentie van lichaamsbewegingen maakte, bijv. links-rechts-links, dan eindigde de muis op een andere locatie als voorheen (die nog steeds beloond werd) en werd de trial als een sequence-based navigation trial geclassificeerd. Tijdens de training van de taak hebben we de activiteit gemeten van grote groepen individuele neuronen en het EEG, dat grofweg de gesommeerde activiteit van alle cellen in een gebied representeert.

We hebben niet alleen normale (controle, CTR) muizen gebruikt, maar hebben ook trainen en metingen verricht met zogenaamde knock-out muizen, die geen N-methyl-D-aspartaat receptor (NMDAR) bezitten in het CA1 gebied (NR1-KO muizen). Dit molecuul speelt een centrale rol in het moduleren van synaptische verbindingen doordat het in staat is om de efficiëntie van communicatie tussen verbonden neuronen te versterken of te verzwakken, en is sterk gerelateerd aan geheugenprocessen en geïmpliceerd in cognitieve stoornissen zoals schizofrenie. Het was reeds

bekend dat knock-out muizen een verzwakte ruimtelijke representatie in het CA1 gebied hebben en niet in staat zijn om de zogenaamde starmaze (de maze heeft de vorm van een ster) taak te leren.

Op het niveau van gedrag hebben we laten zien dat NR1-KO muizen langzamer leren, maar na intensieve training toch hetzelfde niveau bereiken als controle muizen. Als we een vergelijking maken met voorgaande studies waarin NR1-KO muizen niet in staat waren om de taak te leren, dan denken we dat het gebruik van een land-versie van de starmaze (in de oorspronkelijke taak moesten muizen leren om te zwemmen in de starmaze en een verborgen platform te vinden om te ontsnappen aan het water) en het grotere aantal trials het leren van de taak vereenvoudigd heeft. Desalniettemin hebben we toch specifieke gebreken geobserveerd: de muizen waren niet in staat om de sequence-based navigation strategie te gebruiken bij de langere weg naar het doel, waarbij de muizen twee opeenvolgende keuzes moesten leren waaraan hoge kosten waren verbonden. Bovendien was dit gebrek het meest pregnant bij de tweede van de high-cost keuzes, hetgeen suggereert dat NR1-KO muizen een gebrek hadden in het verbinden van de twee keuzes in een sequentie.

Excitatoire cellen in CA1 hebben de bijzondere eigenschap dat ze bij voorkeur in een beperkt deel van een omgeving actief worden: ieder van deze neuronen, genaamd plaatscellen, wordt typisch actief (door het 'vuren' van actiepotentialen) in een enkel, uniek gebied van de omgeving. Toen het vertrekpunt van de muizen was veranderd, om te onderzoeken welke strategie ze gebruikten om de navigeren, veranderde ook het gedrag van deze cellen: tijdens place-based navigation werden ze nog steeds actief in hetzelfde gebied van de maze (een cel vuurde dan bijv. altijd dicht bij het witte bord op de gordijnen die langs de maze hingen). Echter, tijdens sequence-based navigation gingen de cellen op een andere plek vuren. Die plek werd dan bepaald door het uitvoeren van de sequentie van lichaamsbewegingen en was daarom verankerd in het vertrekpunt van het dier (de cel vuurde bijv. altijd op het tweede kruispunt). Zoals reeds eerder was aangetoond, vertoonden NR1-KO muizen een licht verzwakte ruimtelijke representatie, waarbij het vuurgebied van een afzonderlijk neuron groter was dan normaal. En, net zoals bij de gedragsresultaten, lieten ze specifieke gebreken zien tijdens het uitvoeren van sequence-based navigation, waarbij de plaatscellen niet in staat

waren om de sequentie van lichaamsbewegingen te weerspiegelen. Op het niveau van het EEG leggen onze resultaten een verbinding tussen place-based navigation en een hoog-frequente band van hersengolven (55-95 Hz - high gamma, HG), en sequence-based navigation en een laag-frequente band van hersengolven (23-45 Hz - low gamma, LG). Dit kwam tot uitdrukking in de veranderde balans van EEG power (d.w.z, de energie in een signaal) in de twee oscillaties en de mate waarin het zogenaamde theta ritme, de meest voorkomende oscillatie in het CA1 gebied (7-10 Hz) die altijd aanwezig is in bewegende dieren, de LG en HG hersengolven moduleerde ('nesting'). Deze nesting vond plaats op verschillende fasen van de theta cyclus, hetgeen mogelijke twee verschillende 'kanalen' voor de transmissie van informatie naar CA1 weerspiegelt.

Onze interpretatie van deze resultaten is dat CA1, door sterker in de een of de andere gamma frequentie-band te oscilleren, in staat is selectief te communiceren met verschillende hersengebieden die de verschillende vormen van navigatie ondersteunen: tijdens place-based navigation met de enthorinale cortex (EC), dat de ruimtelijke en niet-ruimtelijke (sensorische) informatie doorgeeft aan de hippocampus, wordt communicatie gemedieerd door HG oscillaties, en tijdens sequence-based navigation met CA1, dat een belangrijke rol speelt in het vormen en ophalen van geheugensporen voor sequenties, loopt de communicatie via LG oscillaties.

Door dezelfde muizen te trainen op een taak zonder leercomponent, waren we in staat om CA1 activiteit te analyseren tijdens 'normale' navigatie op een circular track (een cirkelvormige loopbaan), waar de muizen heen en weer renden vanaf een muur die de track onderbrak. We hebben daarbij gekeken naar activiteitspatronen in afzonderlijke trials, d.w.z in afzonderlijke runs van de ene plaats op de circular track naar een andere plaats. Ofschoon de gemiddelde vuurgebieden (gemeten over sessies) van NR1-KO plaatscellen groter waren dan in controle muizen, waren ze in afzonderlijke trials even groot. Dit wordt verklaard doordat er variatie was in de voorkeursplaats van vuren over trials heen, zodat het gemiddelde vuurgebied over trials groter was. We stellen dat plaatscellen in NR1-KO muizen in staat zijn om EC inputs te volgen, maar er niet in slagen om inputs uit CA3 te volgen of te integreren, die informatie dragen over de

bestaande ruimtelijke representaties.

We hopen dat met deze thesis voortschrijdend inzicht wordt gegenereerd over hoe het CA1 gebied de relevante inputs die de huidige gedragsstaat van het dier ondersteunen integreert en verwerkt. Bovendien hebben we laten zien welke rol het NMDAR molecuul in CA1 speelt bij deze processen en hoe het bijdraagt aan een juiste ruimtelijke representatie voor plaatscellen en een coherente functie van het netwerk.